

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-13100

⑬ Int. Cl.⁴C 07 K 7/10
A 61 K 37/24

識別記号

ABD
ABJ

庁内整理番号

8318-4H

⑭ 公開 昭和64年(1989)1月17日

※
審査請求 未請求 請求項の数 15 (全7頁)

⑮ 発明の名称 高い代謝特性をもつ副甲状腺ホルモン拮抗剤

⑯ 特 願 昭63-127206

⑰ 出 願 昭63(1988)5月26日

優先権主張 ⑱ 1987年5月26日 ⑲ 米国(US) ⑳ 054,360

㉑ 発 明 者 マイケル ローゼンブ アメリカ合衆国, 19003 ペンシルヴァニア, アルドモ
ラット ア, グレン ロード 209㉒ 発 明 者 リン エツチ, カボラ アメリカ合衆国, 19466 ペンシルヴァニア, ランスデー
ーレ ル, サスケハンナ ストリート 221㉓ 出 願 人 メルク エンド カム アメリカ合衆国, ニュージャーシイ, ローウエイ, イース
パニー インコーポレ ト リンカーン アヴェニュー 126
ーテッド㉔ 代 理 人 弁理士 岡部 正夫 外3名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 高い代謝特性をもつ副甲状腺ホル
モン拮抗剤

2. 特許請求の範囲

1. Phe⁷がNMePhe、D-Phe、デスアミノPheで置換されているか、又はMet⁸がNMeMetで置換されている(Tyr³⁴)PTH(7-34)NH₂からなるペプチド。
2. PTHがhPTH、bPTH又はrPTHである、請求項1記載のペプチド。
3. (NMePhe⁷, Tyr³⁴)hPTH(7-34)NH₂; (NMePhe⁷, Tyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂; (デスアミノTyr³⁴)hPTH(7-34)NH₂; (デスアミノTyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂; (NMeMet⁸, Tyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂; (NMeMet⁸, Tyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂; (D-Phe⁷, Tyr³⁴)hPTH(7-34)NH₂; (D-Phe⁷, Tyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂である、請求項2記載のペプチド。
4. Phe⁷がNMePhe、D-Phe又はデスアミノPheで置換されている(Nle^{8,10}, Tyr³⁴)PTH

(7-34)NH₂からなるペプチド。

5. PTHがhPTH、bPTH又はrPTHである、請求項4記載のペプチド。

6. (NMePhe⁷, Nle^{8,10}, Tyr³⁴)hPTH(7-34)NH₂; (NMePhe⁷, Nle^{8,10}, Tyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂; (D-Phe⁷, Nle^{8,10}, Tyr³⁴)hPTH(7-34)NH₂; (D-Phe⁷, Nle^{8,10}, Tyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂; (Nle^{8,10}, デスアミノTyr³⁴)hPTH(7-34)NH₂; (Nle^{8,10}, デスアミノTyr³⁴)bPTH(7-34)NH₂である、請求項5記載のペプチド。

7. 哺乳動物に有効量の請求項1記載のペプチドを投与することからなるPTHレセプター上における作用方法。

8. 一定量の請求項1記載の類似体が生体外においてPTHレセプターに対する副甲状腺ホルモンの結合を阻害する、副甲状腺ホルモンの生体外バイオアッセイ。

9. 投与が高カルシウム血症の治療用である、請求項7記載の方法。

10. 投与が骨粗鬆症の治療用である、請求項7

記載の方法。

11. 投与が副甲状腺機能亢進症の診断又は治療用である、請求項7記載の方法。

12. 腫瘍が副甲状腺ホルモン様物質を産生する、請求項7記載の方法。

13. 投与が免疫疾患の治療用である、請求項7記載の方法。

14. 投与が高血圧の治療用である、請求項7記載の方法。

15. 有効量の請求項1のペプチド及び薬学上許容される担体からなる医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、生体内及び生体外で天然ホルモンペプチドを阻害するためのペプチドホルモン類似体の用途に関する。哺乳動物のような脊椎動物に投与された場合に、これらのペプチドホルモン類似体はペプチドホルモン又は他の類似分子の内分泌活性を阻害する。これらのペプチドホルモン類似体は、天然ホルモンに関するバイオアッセイと共同して生体外においても用いられる。ペプチドホ

ルモン類似体は、ホルモン過多に起因する様々な疾患を治療しかつホルモン依存性腫瘍を治療するために用いられる。本発明の一例は、生体内及び生体外双方において副甲状腺ホルモンの作用を阻害する上で有用な副甲状腺ホルモン類似体の合成に関する。

構造とホルモン機能との関係の分析は、ペプチドホルモンの作用のメカニズムに関して重要な情報を与えた。各タイプのペプチドホルモンは、それが結合する特異的レセプターに対して親和性を有している。結合時に、ペプチドホルモンは直接に作用するか、又は環状AMP、環状GMPもしくはカルシウムイオンのような第二メッセンジャー分子の細胞内濃度に関して変化を引き起こす。次いで、これらの第二メッセンジャー分子は細胞の代謝又は生理機能上の変化を引き起こす。細胞の代謝又は生理機能に関するこれらの変化は、直接的であるか、又はその特異的細胞表面レセプターのペプチドホルモンの結合に間接的に依存している。したがって、細胞表面レセプターが遮断さ

3

れている場合には、ホルモン効果も遮断される。

ペプチドホルモン類似体は、ホルモンの生化学が研究かつ評価されうる方法として長期にわたり知られていた。内分泌学者は、第二メッセンジャー分子に関して変化を生じさせることなく特異的ホルモンレセプターを遮断しもってホルモン誘導性代謝変化を回避しようとするペプチドホルモン類似体類の製造方法を長い間望んでいた。

ローゼンブラット (Rosenblatt) らの米国特許第4,423,037号明細書及びそこで引用された文献は、あるペプチドホルモン類似体の構造及び細胞レセプターに対するそれらの結合性について記載している。特に、それらの文献は副甲状腺ホルモン類似体の性質及びそれらの生理学的性質について記載している。

多年にわたる科学的努力は、ペプチドホルモンと各ペプチドホルモンに特異的な細胞表面レセプターとの相互作用を理解することに向けられてきた。ペプチドホルモンの1つ、即ち副甲状腺ホルモンは、副甲状腺ホルモン (PTH) 類似体を用

4

いて研究されてきた。これらの研究の1つの目的は、天然ホルモンと同じか又はそれ以上の親和性で結合する類似体が製造されうるように、細胞表面レセプターへのペプチドホルモンの結合性について理解することであった。この類似体は、副甲状腺ホルモンのペプチドホルモン類似体が天然副甲状腺ホルモンの効果を阻害するために用いられることを可能にする。臨床的及び薬理学的に有効な副甲状腺ホルモン類似体に関するこの研究で遭遇した主な問題の一つは、作用剤活性の問題であった。作用剤活性は、天然ホルモンの関与する生理学的変化を引き起こす第二メッセンジャーにおける変化をそれ自体が促進するという、ペプチドホルモン類似体の性質である。したがって、問題は、高親和性で適切なホルモン細胞表面レセプターに結合するが、第二メッセンジャー濃度に関する変化を促進しない、即ちそれ自体ホルモンとして作用しないようなホルモン類似体を製造することであった。そうすれば、これらの類似体はホルモン関連疾患を治療するために用いることができ

5

6

るであろう。

酵素分解、特にアミノペプチダーゼ分解に対して安定化させることによって代謝半減期が高められたPTH類似体を提供することが、本発明の主目的である。これらのPTH類似体は高い生体内効力を有している。

本発明のもう1つの目的は、新規のPTH類似体を提供することである。本発明の他の目的は、新規PTH類似体の投与によるPTH作用の阻害方法を提供することである。本発明の更にもう1つの目的は、アミノ酸修正の結果第二メッセンジャー分子を活性化することなくすべての表面レセプターと結合しうるようになったPTH類似体を提供することである。上記の及び他の目的は、以下で更に十分に記載されているように本発明によって達成される。

本発明は、Phe⁷がNMePhe、D-Phe、デスアミノPheで置換されているか又はMet⁸がNMeMetで置換されている〔Tyr³⁴〕PTH(7-34)NH₂からなるペプチドを提供する。本発明は、Phe⁷がNMePhe、

D-Phe又はデスアミノPheで置換された〔Nle^{11,12}, Tyr³⁴〕PTH(7-34)NH₂からなるペプチドをも提供する。PTHは、ヒト副甲状腺ホルモン(hPTH)、ウシ副甲状腺ホルモン(bPTH)又はラット副甲状腺ホルモン(rPTH)であることができる。

具体的PTH類似体は下記構造の1つを有している：

〔NMePhe⁷ Tyr³⁴〕hPTH(7-34)NH₂；〔NMePhe⁷ Tyr³⁴〕bPTH(7-34)NH₂；〔デスアミノPhe⁷〕bPTH(7-34)NH₂；〔デスアミノPhe⁷〕bPTH(7-34)NH₂；〔D-Phe⁷, Tyr³⁴〕hPTH(7-34)NH₂；〔D-Phe⁷, Tyr³⁴〕bPTH(7-34)NH₂；〔NMeMet⁸ Tyr³⁴〕hPTH(7-34)NH₂；〔NMeMet⁸ Tyr³⁴〕bPTH(7-34)NH₂。

本発明は、上記治療有効量の副甲状腺ホルモン類似体を投与することからなる、副甲状腺ホルモン作用の阻害方法についても提供する。本発明は、上記治療有効量の副甲状腺ホルモン類似体を投与することからなる、骨粗鬆症又は高カルシウム血症の治療方法をも提供する。本発明の治療有効量

7

の副甲状腺ホルモン類似体を投与することからなる副甲状腺機能亢進症の治療方法も提供される。高カルシウム血症、腎不全又は高血圧として発症する副甲状腺機能亢進症の治療方法も提供される。ペプチドホルモン様分子を過剰産生する腫瘍又は他の細胞により引き起される症状の治療方法及び症状が炎症、アレルギー反応又は活性亢進リンパ球である免疫疾患の治療方法も、本発明の新規ペプチドホルモン類似体によって提供される。

本発明の様々な他の目的、特徴及び付随的利点は、それが下記の詳細な説明から更によく理解されていくにつれて、更に十分に明らかにされていくであろう。

広範囲の構造及び活性研究により、第二メッセンジャー分子の産生を促進することなく各細胞表面レセプターに対して高い結合親和性を有するペプチドホルモン類似体をデザインしうるに至った。かかるペプチドホルモン類似体の例としては、生体内でPTHを阻害するものの作用剤としては機能しない〔デスアミノTyr³⁴〕bPTH(7-34)NH₂。

8

〔NMePhe⁷, Tyr³⁴〕bPTH(7-34)NH₂がある。

作用剤活性はN末端アミノ酸配列の存在に依存している。末端アミノ酸2～6個の除去はもしすべての作用剤活性でないならばその大部分が消失させる結果になる。したがって、第二メッセンジャー分子は、代わりのアミノ末端を有するそれらの類似体によって影響をうけない。

N末端からアミノ酸2～6個が除かれたPTH類似体は、置換AMP濃度の変化を生じさせることなくペプチドホルモンレセプターと高親和性でなおも結合しうる阻害剤を提供することになる。

以下は、ウシ副甲状腺ホルモン(bPTH)の34アミノ酸配列である：

H2N-ALA-VAL-SER-GLU-ILE-GLN-PHE-MET-HIS-ASN-LEU-GLY-LYS-HIS-LEU(15)-SER-SER-MET-GLU-ARG-VAL-GLU-TRP-LEU-ARG-LYS-LYS-LEU-GLN-ASP(30)-VAL-HIS-ASN-PHE-COOH。

以下は、ヒト副甲状腺ホルモン(hPTH)の34アミノ酸配列である：

H2N-SER-VAL-SER-GLU-ILE-GLN-LEU-MET-HIS-

ASN(10)-LEU-GLY-LYS-HIS-LEU-ASN-SER-MET-GLU-
ARG(20)-VAL-GLU-TRP-LEU-ARG-LYS-LYS-LEU-GLN-
ASP(30)-VAL-HIS-ASN-PHE-COOH.

以下は、ラット副甲状腺ホルモン(rPTH)の34アミノ酸配列である:

H2N-ALA-VAL-SER-GLU-ILE-GLN-LEU-MET-HIS-
ASN(10)-LEU-GLY-LYS-HIS-LEU-ALA-SER-VAL-GLU-
ARG(20)-MET-GLN-TRP-LEU-ARG-LYS-LYS-LEU-GLN-
ASP(30)-VAL-HIS-ASN-PHE-COOH.

細胞表面レセプターへの結合について特異的な領域を含むペプチドホルモンの断片は、阻害剤又は遮断剤として使用することができる。副甲状腺ホルモンの場合、N末端34アミノ酸は副甲状腺ホルモン細胞表面レセプターに対する結合特異性を明らかにする上で十分である。このレセプター特異性は、参考のため本明細書に組込まれる下記文献によって更に明確化される:M. ローゼンブラットら、エンドクリノロジー、第107巻、第2号、第545-550頁、1980年
(M. Rosenblatt et al., Endocrinology, 107:

2, 545-550, 1980) 及びS. R. ナスバウムら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、第255巻、第10183頁、1980年(S. R. Nassbaum et al., Journal of Biological Chemistry, 255: 10183, 1980)。

ペプチドホルモン中においてL-アミノ酸の代わりにD-アミノ酸が存在する場合には、異化作用に耐性のペプチドが得られる。しかしながら、かかる置換によってすべてが活性ペプチドホルモンとなるわけではない。PTHの34位におけるD-チロシンの挿入は、ペプチドの安定性を高めることに加え、ホルモンの生物学的活性に関して有意の増加を引き起こす。ペプチドホルモン合成に際するD-アミノ酸の利用については、参考のため本明細書に組込まれる下記文献中に記載されている: コントレラら、バイオケミストリー、第19巻、第4380-4385頁、1980年(Coltrera et al., Biochemistry, 19: 4380-4385, 1980); ローゼンブラ

11

ットら、バイオケミストリー、第20巻、第7246-7250頁、1981年。

以下の説明は2つのセクションに分けられる。セクションIはペプチドホルモンの阻害剤の製造及び構造について記載しており、セクションIIはペプチドホルモン阻害剤の用途について述べている。

I. ペプチドホルモン阻害剤の製造及び構造

メリフィールド(Herrifield) ("固相ペプチド合成"、アドバンセス・イン・エンザイモロジー(Advances in Enzymology)、第32巻、第221-296頁、1969年)により開発された固相ペプチド合成技術は、副甲状腺ホルモンを含むペプチドホルモンの合成に用いられて成功してきた。この方法は、ペプチドのカルボキシル末端を固体担体に共有結合させておく方法に基づいている。望ましいペプチド配列は、単一アミノ酸をペプチド鎖に順次結合させて、カルボキシルからアミノ末端に向けて成長させることにより製造される。各アミノ酸はほぼ同一連の反応によ

12

て結合せしめられるため、合成に関する入念な方法の必要性は最小化される。溶解性は、ペプチドが固体担体に結合せしめられているため、合成に際して大きな問題ではない。この方法は迅速であって、しかもそれは一人の作業で利用することができる。その方法はアミノ末端置換をうけた複数の類似体の合成にとって非常に便利であるが、その理由は、単一の合成がアミノ末端近くで複数の方向に分岐して、アミノ末端領域でのみ変化した多くの類似体を生じるためである。

II. ペプチドホルモン阻害剤の用途

ペプチドホルモン作用の阻害方法は、2つのN末端アミノ酸が除かれかつ次の4つのN末端アミノ酸のうち0以上がN末端から順次除かれているいずれかのペプチドホルモン又は類似体の治療有効量を投与することからなる。これらのホルモン類似体は、生理学的応答性を促進することなく、細胞表面レセプターに対する特異性を留保している。この用途は、完全ペプチドホルモンもしくはその類似体、又はレセプター結合部位を有するペ

プチドホルモン断片にも適用される。

ペプチドホルモン類似体の用途は、副甲状腺ホルモン類似体によって例示される。副甲状腺ホルモンは、ウシ、ヒト、ラット由来でも、又はいずれの脊椎動物源由来であってもよい。類似体は修正されたN末端領域を除きすべてのアミノ酸を有していてもよく、又はN末端7-34アミノ酸を有していてもよい。個々のアミノ酸は、本発明においてチロシン又はノルロイピンで例示されるように、安定性を改善するために置換することができる。

本発明のペプチドホルモン類似体は、天然ペプチドホルモンの濃度を測定するために生体外で使用することができる。このバイオアッセイ操作は副甲状腺ホルモンに関するバイオアッセイによって説明される。溶液中における副甲状腺ホルモンの未知濃度は、副甲状腺ホルモン細胞表面レセプターへのその結合を阻害するために必要な副甲状腺ホルモン類似体の量を測定することによって決定しうる。副甲状腺ホルモンの作用を阻止するた

めに必要なPTH類似体の濃度は、副甲状腺ホルモン濃度の直接的指標である。

副甲状腺ホルモン類似体は、本発明の副甲状腺ホルモン類似体の治療有効量投与により骨粗鬆症又は高カルシウム血症の原因を調べたり又はそれらを治療するために使用することができる。同様に、副甲状腺機能亢進症及び高カルシウム血症、腎不全もしくは高血圧のような副甲状腺機能亢進症の他の症状は、本発明の副甲状腺ホルモン類似体の投与によって治療することができる。

腫瘍及び他の異常細胞増殖は、病的状態を引き起こすホルモン様物質を産生する。かかるホルモン様物質による刺激を遮断するためのペプチドホルモン類似体の使用結果として、病的状態を緩和する。したがって、本発明のペプチドホルモン類似体は、ホルモン様物質の異常産生に起因する疾患を治療するために使用することができる。

炎症、アレルギー反応及び活性亢進リンパ球のような免疫疾患は、免疫系細胞へのPTH結合を阻害するPTH類似体のような、ペプチドホルモ

15

ンの作用を阻止するペプチドホルモン類似体の投与によって治療することができる。

本発明のペプチドホルモン類似体は経口及び非経口双方の活性を示し、経口、非経口、経直腸、鼻腔内又は局所投与用の用量形で処方することができる。経口投与用の固体用量形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末及び顆粒がある。かかる固体用量形において、活性化化合物は、スクロース、ラクトース又はデンプンのような少なくとも1種の不活性希釈剤と混合される。かかる用量形は、通常の業務のように、不活性希釈剤以外の他の物質を含有することができる。カプセル、錠剤及び丸剤の場合には、用量形は緩衝剤を含有していてもよい。錠剤及び丸剤は更に腸溶性皮膜を付して製造することもできる。

経口投与用の液体用量形としては、薬業界で常用される不活性希釈剤を含有した薬学上許容される乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルがある。不活性希釈剤以外にも、かかる組成物は湿潤剤、乳化及び懸濁剤、並びに甘味剤のよう

16

な佐剤を含有しうる。非経口投与用の本発明の製剤としては、無菌の水性もしくは非水性溶液、懸濁液又は乳濁液がある。非水性溶液又はビヒクルの例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油及びオレイン酸エチル等の注射用有機エステル類がある。

直腸投与用組成物は、活性物質に加えてカカオ脂又は坐剤用ロウのような賦形剤を含有する坐剤である。本発明の組成物における活性成分の用量は変動しうるが、しかしながら活性成分量は適切な用量形が得られるようなものであることが必要である。選択される用量形は、望ましい治療効果、投与経路及び治療期間に依存している。

明らかに、本発明の多数の修正及び変更が上記開示からみて可能である。したがって、特許請求の範囲内において、本明細書で具体的に記載されている以外の発明も実施しうると理解されるであろう。

実施例1

PTHのペプチドホルモン類似体の合成及び精

製

副甲状腺ホルモン類似体をメリフィールドの固相法の変法により製造した。合成はアブライド・バイオシステムズ430Aシンセサイザー

(Applied Biosystems 430A Synthesizer) を用いて行なった。カルボキシアミド (CONH_2) COOH 末端修正を行なうために、固体担体として4-メチルベンズヒドロキシルアミン塩酸樹脂 (ポリスチレン-1%ジビニルベンゼン、USB) を用いた。

カップリング時に各アミノ酸の α -アミノ基を保護するため、三級ブチルオキシカルボニル

(BOC) 基を用いた。側官能基保護は次のように行なわれた：(a)セリンのヒドロキシル基はO-ベンジルエーテルとして；(b)チロシンのヒドロキシル基はO-2, 6-ジクロロベンジルエーテル又はp-ブロモベンジルオキシカルボニルエステルとして；(c)グルタミン酸及びアスパラギン酸のカルボキシル基はベンジル又はシクロヘキシルエステルとして；かつ(d)ヒスチジンのイミダゾール窒素はベンジルオキシメチル (BOM) によって

保護されたが、アルギニンのグアニジン官能基はp-トルエンスルホン基で保護され、インドールイミンはホルミル基で保護された。すべてのアミノ酸は、アブライド・バイオシステムズ社

(Applied Biosystems, Inc.)、ペニンスラ・ラボラトリーズ (Peninsula Laboratories) 又はバチウム・ケミカルズ (Bachem Chemicals) から入手した。

ペプチド-樹脂合成は、アブライド・バイオシステムズ社指定プロトコルを用いて行なった。二重カップリングを各アミノ酸の組込みのために行なった。トリフルオロ酢酸による脱保護時間は、製造者プロトコルよりも6分間延長された。

ペプチドは、タム (Tam)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー、第105巻、第6442-6455頁、1983年 [Tam, Journal of American Chemical Society (J.A.C.S.), 105: 6442-6455 (1983)] に記載された2段階HF切断操作と同様にして、側鎖保護基の同時除去と共にコポリマー樹脂から

19

切断された。

最初のHF段階では、下記比率の試薬を用いた：5%p-クレゾール、5%p-チオクレゾール、65%ジメチルスルフィド及び25HF。ペプチド-樹脂1グラムにつき混合物10 mlを0℃で2時間にわたり用いた。第二のHF段階では、下記比率の試薬を用いた：5%p-クレゾール、5%p-チオクレゾール及び90%HF。切断は0℃で75分間にわたり行なわれた。HF除去後、ペプチド-樹脂混合物を無水エーテルで洗浄して、スカベンジャーを除去した。次いで、ペプチドを50%酢酸及び水で抽出した。洗液を集め、セファデックス (Sephadex) G-50Fを用いてクロマトグラフィーに付し、50%HOAcで溶離した。

凍結乾燥後、部分精製ペプチドを逆相HPLCによるクロマトグラフィーに付した [バイダック (Vydac) C。結合シリカ、15 μ 粒径、300Å孔径、0.1%TFA含有水性アセトニトリル勾配を用いる]。

21

20

実施例2

PTH結合アッセイ結果

PTH類似体をローゼンブラットら、エンドクリノロジー、第107巻、第545-550頁、1980年に報告されたアッセイを修正した新しいレセプターアッセイで分析した。結合アッセイではHPLC (ノバパック (Novapak) C₁₈、0.1%TFA中32~35%CH₃CN) で精製された (NH_2^{125} , ^{125}I -Tyr²⁴) bPTH(1-34)NH₂を用い、-70℃で25mMトリス HCl / 1%BSA中部分的に貯蔵した。ウシ腎皮質原形質膜を21℃で30分間トリス含有緩衝液 (250 μ M) 中放射性リガンド (25,000 cpm) と共にインキュベートした。平衡に到達すると、結合及び遊離の放射性リガンドを遠心分離した。ウシ腎皮質膜に対する高い特異的結合 (85%) が一貫して得られた。

22

表

構 造	結 合
(デスアミノ Tyr ³⁴) bPTH(7-34)NH ₂	<u>K₁ (pM)</u>
	91.0 ± 12.0
(NH ₂ Phe ⁷ , Tyr ³⁴) bPTH(7-34)NH ₂	82.0 ± 14.0

2 3

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 37/24	ABU	8615-4C
G 01 N 33/53 33/566	ADD	B-7906-2G
33/74		7906-2G
// C 07 K 99:00		8305-2G

⑦発 明 者 マイケル ショレヴ イスラエル国, 93812 エルサレム, ファインスタイン
ストリート 135/4